

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tradolan Retard 100 mg depottabletti  
Tradolan Retard 150 mg depottabletti  
Tradolan Retard 200 mg depottabletti

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Tradolan Retard 100 mg depottabletti  
Kukin tabletti sisältää 100 mg tramadolihydrokloridia

Tradolan Retard 150 mg depottabletti  
Kukin tabletti sisältää 150 mg tramadolihydrokloridia

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:  
Väriaine tartratsiini (E 102).....0,264 mg

Tradolan Retard 200 mg depottabletti  
Kukin tabletti sisältää 200 mg tramadolihydrokloridia

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:  
Väriaine tartratsiini (E 102).....1,407 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks.kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti  
100 mg tabletit: Valkoinen pyöreä ja kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, ei jakouurretta.

150 mg tabletit: Vaaleankeltainen pitkulainen kalvopäällysteinen tabletti, jossa jakouurre.  
Tabletit voidaan jakaa kahteen yhtä suureen annokseen.

200 mg tabletit: Keltainen pitkulainen kalvopäällysteinen tabletti, jossa jakouurre. Tabletit voidaan jakaa kahteen yhtä suureen annokseen.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Keskivaikean ja vaikean kivun hoito.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Annos tulee sovittaa kivun voimakkuuden ja kunkin potilaan herkkyyden mukaan. Yleensä tulee valita pienin mahdollinen tehokkaan analgesian tuottava annos.

Ainoastaan poikkeuksellisissa hoitotilanteissa voidaan antaa yli 400 mg tramadolihydrokloridia vuorokaudessa.

Tilapäisten haittavaikutusten minimoimiseksi suositellaan, että annosta suurennetaan vähitellen. Annos on sopiva, jos saavutetaan riittävä kivun hallinta ilman haittavaikutuksia, tai siedettävien haittavaikutusten kanssa, koko annosvälin ajaksi.

Jollei ole syytä käyttää muunlaista annostusta, Tradolan Retardin annostusohjeet ovat:

#### *Aikuiset ja yli 12-vuotiaat nuoret*

Tavallinen aloitusannos on 100 mg tramadolihydrokloridia kaksi kertaa päivässä, aamulla ja illalla. Jos kipu ei lieviy, annosta nostetaan 150 mg:aan tai 200 mg:aan tramadolihydrokloridia kaksi kertaa päivässä.

Tradolan Retardia ei pidä koskaan käyttää pitempään kuin mikä on välttämätöntä kivun kontrolloimiseksi. Jos taustalla piilevän sairauden luonteen ja vakavuuden vuoksi kivun hoitoon vaaditaan lääkkeen pitkäaikaista käyttöä, hoidon jatkamisen tarve Tradolan Retardilla tulee arvioida huolellisesti säännöllisin väliajoin (esim. hoidon tauottamisella).

#### *Pediatriset potilaat*

Tradolan Retard ei ole tarkoitettu alle 12-vuotiaille lapsille.

#### *Iäkkäät potilaat*

Annoksen muuttaminen ei ole yleensä tarpeen alle 75-vuotiaille, joilla ei ole kliinisesti ilmeistä maksan tai munuaisten toiminnanvajausta. Yli 75-vuotiailla eliminaatio voi olla hidastunut. Sen vuoksi annosväliä on tarvittaessa pidennettävä potilaan tarpeen mukaan.

#### *Munuaisten vajaatoiminta/dialyysi ja maksan vajaatoiminta*

Munuaisten ja/tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla tramadolien eliminaatio on hidastunut. Näillä potilailla annosväliä tulee harkita huolellisesti potilaan tarpeen mukaan. Tradolan Retardia ei suositella potilaille, joilla on vaikea-asteinen munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta.

#### Antotapa

Suun kautta.

Tradolan Retard-depottabletit otetaan 12 tunnin välein ja ne tulee niellä runsaan nesteen kera. Depottabletteja ei saa pureskella. Tramadoli voidaan ottaa aterioista riippumatta.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Tradolan Retardia ei tule käyttää seuraavissa tapauksissa:

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille,
- potilaille, joilla on akuutti alkoholin, unilääkkeiden, analgeettien, opioidien tai psykotrooppisten aineiden aiheuttama myrkytys,
- potilaille, jotka käyttävät tai ovat käyttäneet viimeisten 14 päivän aikana monoamiinioksidaasia estäviä lääkkeitä (MAO:n estäjiä) (katso kohta 4.5),
- potilaille, joilla on kontrolloimaton epilepsia,
- huumevieroituksessa.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Tradolan Retardia on käytettävä varoen potilaille, joilla on opioidiriippuvuus, kallovamman, shokki, tunteettomuudesta johtuva alentunut tajunnan taso, hengityskeskusten tai hengitystoiminnan häiriö, tai suurentunut kallonsisäinen paine.

Tramadolia on käytettävä varoen opioideille herkille potilaille.

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on hengityskeskusten ja hengitystoiminnan häiriö tai jos samanaikaisesti annetaan muita keskushermostoa lamaavia aineita (ks. kohta 4.5), tai jos suositeltu annos on ylitetty huomattavasti (ks. kohta 4.9), koska hengityslaman mahdollisuutta ei voida tällöin sulkea pois.

### *Uneen liittyvät hengityshäiriöt*

Opioidit voivat aiheuttaa uneen liittyviä hengityshäiriöitä, mukaan lukien sentraalista uniapneaa ja uneen liittyvää hypoksemiaa. Opioidien käyttö lisää sentraalisen uniapnean riskiä annoksesta riippuen. Potilaille, joilla esiintyy sentraalista uniapneaa, tulee harkita opioidien kokonaisannoksen vähentämistä.

Jotkut potilaat ovat saaneet kouristuksia jo terapeuttisilla annoksilla. Kouristusriski voi lisääntyä, kun suurin suositeltu vuorokausiannos (400 mg) ylitetään. Lisäksi kouristusriski voi nousta potilailla, jotka käyttävät muita kouristuskynnystä alentavia lääkkeitä samanaikaisesti tramadolien kanssa (ks. kohta 4.5). Epilepsiaa sairastavia tai epileptisille kohtauksille alttiita potilaita tulee hoitaa tramadolilla ainoastaan pakottavissa tapauksissa.

Toleranssia, psyykkistä ja fyysistä riippuvuutta voi kehittyä, erityisesti pitkäaikaisessa käytössä. Lääkkeiden väärinkäyttöön tai riippuvuuteen taipuvaisille potilaille Tradolan Retardia pitää antaa vain lyhytaikaiseen hoitoon tarkassa valvonnassa.

Kun potilas ei enää tarvitse tramadolihoidoa, voi olla suositeltavaa pienentää annosta asteittain vieroitusoireiden välttämiseksi.

Tradolan Retard ei sovi korvaavaksi lääkkeeksi opioidiriippuville potilaille. Vaikka tramadoli on opioidiagonisti, se ei poista morfiinin vieroitusoireita.

### ***Varoitus väriaineesta***

Tradolan Retard 150 ja 200 mg depottablettien sisältämä väriaine tartratsiini voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

Muut varoitukset:

#### *Maksan ja/tai munuaisten vajaatoiminta*

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta (ks. myös kohta 4.2).

### *CYP2D6-metabolია*

Maksan CYP2D6-entsyymi metaboloii tramadolia. Jos potilaalla on tämän entsyymin osittainen tai täydellinen puute, riittävää analgeettista vaikutusta ei välttämättä saavuteta. Arvioidaan, että jopa 7 %:lla valkoihoisista voi olla tämä entsyymipuutos. Jos potilas on ultranopea metaboloija, on olemassa opioiditoksisuuteen liittyvien haittavaikutusten riski, jopa tavallisesti käytetyillä annoksilla. Opioiditoksisuuden yleisiä oireita ovat sekavuus, uneliaisuus, pinnallinen hengitys, pienet pupillit, pahoinvointi, oksentelu, ummetus ja ruokahaluttomuus. Vakavissa tapauksissa voi olla verenkierron ja hengityksen lamaantumisen oireita, jotka voivat olla henkeä uhkaavia ja erittäin harvoin kuolemaan johtavia. Arviot ultranopeiden metaboloijien osuudesta eri väestöryhmissä on esitetty alla:

Väestö	Esiintyvyys %
Afrikka/Etiopia	29 %
Afro-amerikkalainen	3,4 % - 6,5 %
Aasia	1,2 % - 2 %
Valkoihoinen	3,6 % - 6,5 %
Kreikka	6,0 %
Unkari	1,9 %
Pohjois-Eurooppa	1 % - 2 %

### *Lisämunuaisen vajaatoiminta*

Opioidikipulääkkeet voivat toisinaan aiheuttaa palautuvan lisämunuaisen vajaatoiminnan, joka edellyttää seurantaa ja glukokortikoidikorvaushoitoa. Akuutin tai kroonisen lisämunuaisen vajaatoiminnan oireita voivat olla esim. kova vatsakipu, pahoinvointi ja oksentelu, matala verenpaine, äärimmäinen väsymys, ruokahaluttomuus ja laihtuminen.

### *Postoperatiivinen käyttö lapsilla*

On julkaistu raportteja, joissa uniapnean vuoksi tehdyn nielu- ja/tai kitarisaleikkauksen jälkeen annettu tramadoli on aiheuttanut harvinaisia mutta henkeä uhkaavia haittavaikutuksia. Tramadolialla on annettava erittäin varoen lasten postoperatiiviseen kivun lievitykseen, ja tällöin potilasta on seurattava tarkoin opioiditoksisuuden oireiden, mukaan lukien hengityslaman varalta.

### *Lapset, joilla on heikentynyt hengitystoiminta*

Tramadolia ei suositella lapsille, joiden hengitystoiminta voi olla heikentynyt, muun muassa neuromuskulaaristen sairauksien, vaikeiden sydän- tai keuhkosairauksien, ylempien hengitysteiden tai keuhkojen infektioiden, monien vammojen tai suurten leikkausten vuoksi. Nämä tekijät voivat pahentaa opioiditoksisuuden oireita.

### *Rauhoittavien lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja niiden kaltaisten lääkkeiden samanaikaisen käytön aiheuttama riski:*

Tradolan Retardin ja rauhoittavien lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien tai niiden kaltaisten lääkkeiden, samanaikainen käyttö voi aiheuttaa sedaatiota, hengityslamaa, kooman ja kuoleman. Näiden riskien takia mainittuja rauhoittavia lääkkeitä pitää määrätä vain potilaille, joille muut vaihtoehdot eivät ole mahdollisia. Jos päätetään määrätä Tradolan Retardia samanaikaisesti rauhoittavien lääkkeiden kanssa, on käytettävä pienintä tehokasta annosta ja hoidon keston pitää olla mahdollisimman lyhyt.

Potilaita pitää seurata tarkoin hengityslaman ja sedaation oireiden ja löydösten varalta. Tämän vuoksi suositellaan painokkaasti että potilasta ja hänen huoltajiaan opetetaan havaitsemaan näitä oireita (ks. kohta 4.5).

### *Serotoniinioireyhtymä*

Mahdollisesti hengenvaarallista serotoniinioireyhtymää on raportoitu tramadolialla saaneilla potilailla, jotka ovat käyttäneet tramadolialla joko yhdessä toisten serotonergisten lääkeaineiden kanssa tai yksinään (ks. kohdat 4.5, 4.8 ja 4.9.).

Jos muiden serotonergisten lääkeaineiden samanaikainen käyttö on kliinisesti tarpeen, potilasta on tarkkailtava huolellisesti etenkin hoitoa aloitettaessa ja annosta suurennettaessa.

Serotoniinioireyhtymän oireita ovat esimerkiksi mielentilan muutokset, autonomisen hermoston epävakaus, neuromuskulaariset poikkeavuudet ja/tai maha-suolikanavan oireet.

Jos potilaalla epäillään serotoniinioireyhtymää, on syytä harkita annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä sen mukaan, miten vakavia oireet ovat. Serotonergisten lääkkeiden käytön lopettaminen helpottaa oireita yleensä nopeasti.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Tramadolia ei pidä antaa samanaikaisesti MAO:n estäjien kanssa (ks. kohta 4.3).

Potilailla, jotka ovat käyttäneet MAO:n estäjiä 14 päivän aikana ennen petidiinin (opioidi) käyttöä, on havaittu keskushermostoon sekä hengitykseen ja sydän- ja verenkiertoelimistön toimintoihin kohdistuvia henkeä uhkaavia yhteisvaikutuksia. Vastaavia yhteisvaikutuksia MAO:n estäjien kanssa ei voi sulkea pois Tradolan Retard-hoidon aikana.

Tradolan Retardin samanaikainen antaminen muiden keskushermostoa lamaavien aineiden, myös alkoholin, kanssa voi potentoida keskushermostovaikutuksia (ks. kohta 4.8).

Rauhoittavat lääkkeet kuten bentsodiatsepiinit ja niiden sukuiset lääkkeet:

Opioidien samanaikainen käyttö rauhoittavien lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja niiden sukuisien lääkkeiden kanssa lisää sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä, koska niillä on additiivinen keskushermostoa lamaava vaikutus. Samanaikaisessa käytössä annosta ja hoidon keston pitää rajoittaa (ks. kohta 4.4).

Farmakokineettisten tutkimusten tulosten mukaan samanaikainen tai edeltävä simetidiinin (entsyymi-inhibiittori) antaminen ei todennäköisesti aiheuta kliinisesti olennaisia yhteisvaikutuksia.

Samanaikainen tai edeltävä karbamatsepiiniin (entsyymi-induktori) antaminen voi vähentää analgeettista vaikutusta ja lyhentää vaikutuksen kestoa.

Tramadoli voi aiheuttaa kouristuksia ja lisätä serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI), trisyklisen masennuslääkkeiden, psykoosilääkkeiden ja muiden kouristuskynnystä alentavien aineiden (kuten bupropioni, mirtatsapiini, tetrahydrokannabinoli) kouristuksia aiheuttavaa vaikutusta.

Tramadolin ja serotonergisten lääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa aiheuttaa serotoniinioireyhtymää, joka on mahdollisesti hengenvaarallinen tila (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Serotonergisiä lääkkeitä ovat mm. serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI), MAO:n estäjät (ks. kohta 4.3), trisykliset masennuslääkkeet ja mirtatsapiini.

Tramadolia ja kumariinjohdannaisia (esim. varfariini) pitää käyttää varoen samanaikaisesti, sillä joillakin potilailla on ilmoitettu INR:n suurenemista ja huomattavia verenvuotoja sekä mustelmia.

Tunnetut CYP3A4-entsyymiä inhiboivat aineet, kuten ketokonatsoli ja erytromysiini, voivat estää tramadolin metaboliaa (N-demetylaatiota), ja luultavasti myös aktiivien O-demetyloidun metaboliitin metaboliaa. Tämän interaktion kliinistä merkitystä ei ole tutkittu (ks. kohta 4.8).

Tramadolihydrokloridin opioidivaikutus riippuu sen aktivoitumisesta CYP2D6-välitteisen metabolian kautta. Lääkkeet, jotka estävät CYP2D6-entsyymiä voivat vähentää tramadolihydrokloridin tehoa.

Muutamissa tutkimuksissa pre- tai postoperatiivisesti annettu pahoinvointilääke 5-HT<sub>3</sub>-antagonisti ondansetroni lisäsi tramadolin tarvetta postoperatiivisen kivun hoidossa.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Eläinkokeissa suuret tramadoliannokset ovat vaikuttaneet elinten kehittymiseen, luun muodostumiseen ja aiheuttaneet vastasyntyneiden kuolleisuutta. Teratogeenisia vaikutuksia ei havaittu. Tramadoli läpäisee istukan. Tramadolin turvallisuudesta raskauden aikaisessa käytössä ei ole riittävästi tietoa. Siksi tramadolia ei tulisi käyttää raskauden aikana.

Ennen synnytystä tai sen aikana annettu tramadoli ei vaikuta kohdun supistusvireyteen. Vastasyntyneillä tramadoli voi aiheuttaa muutoksia hengitystiheyteen, jotka yleensä ovat kliinisesti merkityksettömiä. Pitkäaikainen käyttö raskauden aikana voi aiheuttaa vieroitusoireita vastasyntyneelle.

##### Imetys

Noin 0,1 % äidin saamasta tramadoliannoksesta erittyy rintamaitoon. Välittömästi synnytyksen jälkeen äidin päivittäinen korkeintaan 400 mg annos vastaa rintaruokitulla lapsella keskimäärin 3 % äidin painoon suhteutetusta annoksesta. Tämän vuoksi tramadolia ei pidä käyttää imetyksen aikana, tai vaihtoehtoisesti rintaruokinta on lopetettava tramadolihoidon ajaksi. Tramadolin kerta-annoksen takia rintaruokintaa ei tarvitse yleensä keskeyttää.

##### Hedelmällisyys

Myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä turvallisuuseurannassa tramadolilla ei ole havaittu olevan vaikutusta hedelmällisyyteen. Eläinkokeissa tramadoli ei vaikuttanut hedelmällisyyteen.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tramadolilla on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Tradolan Retard saattaa myös ohjeen mukaisilla annoksilla aiheuttaa uneliaisuutta ja heitehuimausta ja siten heikentää reaktiokykyä ajattaessa autoa ja käytettäessä koneita. Tämä koskee erityisesti samanaikaista käyttöä muiden psykotrooppisten aineiden, erityisesti alkoholin kanssa.

Tämän vuoksi potilaita pitää kehottaa välttämään autolla ajoa ja koneiden käyttöä hoidon aikana.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmät raportoidut haittavaikutukset ovat pahoinvointi ja heitehuimaus, joita esiintyy useammalla kuin 10 %:lla potilaista.

Yleisyys on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )
Yleinen ( $\geq 1/100, < 1/10$ )
Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ )
Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ )
Hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ )
Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

##### *Immuunijärjestelmä:*

Harvinaiset: allergiset reaktiot (esim. hengenahdistus, bronkospasmi, hengityksen vinkuminen, angioedeema) ja anafylaksi

##### *Aineenvaihdunta ja ravitsemus:*

Harvinaiset: ruokahalun muutokset

Tuntemattomat: hypoglykemia

##### *Psyykkiset häiriöt:*

Harvinaiset: hallusinaatiot, sekavuus, unihäiriöt, delirium, ahdistuneisuus ja painajaiset.

Tramadolin käytön yhteydessä voi esiintyä psyykkisiä haittavaikutuksia, jotka vaihtelevat yksilöllisesti voimakkuudeltaan ja laadultaan riippuen persoonallisuudesta ja lääkityksen kestoista. Näitä ovat mielialan vaihtelut (tavallisesti euforia, joskus dysforia), vaihtelut aktiivisuudessa (yleensä väheneminen, joskus lisääntyminen) ja kognition ja aistitoimintojen muutokset (esim. päätöksentekokäyttäytymisen muutokset, havaintohäiriöt). Lääkeriippuvuutta voi kehittyä.

Vieroitusoireita, jotka muistuttavat opiaattivieroituksen aikana tavattavia oireita, voi esiintyä: kiihtymystä, ahdistuneisuutta, hermostuneisuutta, unettomuutta, hyperkinesiaa, vapinaa ja maha-suolikanavan oireita. Muita hyvin harvoin tramadolin käytön lopettamiseen liittyviä oireita ovat: paniikkikohtaukset, vaikea ahdistuneisuus, hallusinaatiot, parestesiat, tinnitus ja epätavalliset keskushermosto-oireet (esim. sekavuus, harhaluulot, depersonalisaatio, epätodellisuuden tunne, paranoia).

##### *Hermosto:*

Hyvin yleiset: heitehuimaus

Yleiset: päänsärky, uneliaisuus

Harvinaiset: puhehäiriöt, parestesiat, vapina, epileptiset kohtaukset, tahdottomat lihassupistukset, koordinaatiohäiriöt, pyörtyminen

Tuntematon: serotoniinioireyhtymä

Kouristuksia esiintyy pääasiassa suurten tramadoliannosten jälkeen tai käytettäessä samanaikaisesti lääkkeitä, jotka voivat alentaa kouristuskynnystä (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

##### *Silmät:*

Harvinaiset: mioosi, mydriaasi, näön hämärtyminen

##### *Sydän:*

Melko harvinaiset: kardiovaskulaariset oireet (sydämen tykytys, takykardia).

Nämä haittavaikutukset ilmenevät varsinkin laskimoannostelun yhteydessä sekä heikkokuntoisilla potilailla.

Harvinaiset: bradykardia

*Verisuonisto:*

Melko harvinaiset: kardiovaskulaarisen säätelyn häiriöt (asentohypotonia tai kardiovaskulaarinen kollapsi)

Nämä haittavaikutukset ilmenevät varsinkin laskimoannostelun yhteydessä sekä heikkokuntoisilla potilailla.

*Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:*

Harvinaiset: hengityslama, hengenahdistus

Jos annossuosituksia ylitetään huomattavasti ja annetaan samanaikaisesti muita keskushermostoa lamaavia aineita (ks. kohta 4.5), hengityslamaa voi esiintyä.

Tuntemattomat: hikka

Astman pahenemista on raportoitu, mutta syy-yhteyttä ei ole osoitettu.

*Ruoansulatuselimistö:*

Hyvin yleiset: pahoinvointi

Yleiset: oksentelu, ummetus, suun kuivuminen

Melko harvinaiset: yökkäys, ruoansulatuskanavan ärsytys (esim. paineen tunne vatsassa, turvotus), ripuli

*Maksa ja sappi:*

Joissakin yksittäisissä tapauksissa on kuvattu maksa-arvojen nousua tramadolin hoidollisen käytön yhteydessä.

*Iho ja ihonalainen kudus:*

Yleiset: runsas hikoilu

Melko harvinaiset: ihoreaktiot (esim. kutina, ihottuma, nokkosihottuma)

*Luusto, lihakset ja sidekudos:*

Harvinaiset: motorinen heikkous

*Munuaiset ja virtsatiet:*

Harvinaiset: virtsaamisvaikeudet, virtsaumpi

*Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat:*

Yleiset: väsymys

*Tutkimukset*

Harvinaiset: hypertensio

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista.

Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

## 4.9 Yliannostus

## Oireet

Periaatteessa tramadolin yliannostuksen oireet ovat samanlaisia kuin muilla keskushermostoon vaikuttavilla kipulääkkeillä (opioideilla). Niitä ovat erityisesti mioosi, oksentelu, kardiovaskulaarinen kollapsi, tietoisuuden häiriöt koomaan asti, kouristukset sekä hengityslama aina hengityspysähdykseen saakka. Myös serotoniinioireyhtymää on raportoitu.

## Hoito

Yleiset tehohoitoimenpiteet. Hengitystiet pidetään avoimina (aspiraatio!), hengityksen ja verenkierron ylläpitäminen oireiden mukaisesti. Naloksoni on hengityslaman antidootti. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu, että naloksonin anto ei estä kouristuksia. Kouristustapauksissa pitää antaa diatsepaamia laskimoon.

Kun suun kautta otettavat lääke muodot ovat aiheuttaneet myrkytyksen, lääkehiilen antamista tai mahahuuhtelua suositellaan vain jos on kulunut korkeintaan 2 tuntia tramadolin ottamisesta. Nämä keinot voivat olla myöhemminkin hyödyllisiä, jos on käytetty poikkeuksellisen suuria lääkemääriä tai depotvalmisteita.

Hemodialyysi ja hemofiltratio poistavat tramadolia seerumista vain erittäin vähäisessä määrin. Näin ollen Tradolan Retardin aiheuttamassa akuutissa myrkytyksessä hemodialyysi tai hemofiltratio ei riitä detoksifikaatiohoidoksi.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Analgeetit, muut opioidit  
ATC-koodi: N02AX02

#### Vaikutusmekanismi

Tramadoli on keskushermostoon vaikuttava opioidianalgeetti. Se on ei-selektiivinen puhdas myy-, delta- ja kappa-opioidireseptoriagonisti, jolla on suurempi affiniteetti myy-reseptoreihin. Muut sen analgeettiseen tehoon vaikuttavat mekanismit ovat noradrenaliinin neuronaalisen takaisinoton esto ja serotoniinin vapautumisen tehostuminen.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Tramadolilla on yskänärästyistä lievittävä ominaisuus. Morfiinista poiketen tramadoli ei suurillakaan analgeettisilla annoksilla aiheuta hengityksen lamaantumista. Myös maha-suolikanavan motiliteettiin kohdistuva vaikutus on vähäisempi. Tramadolin kardiovaskulaariset vaikutukset ovat yleensä vähäisiä. Tramadolin tehon on ilmoitettu olevan 1/10 (kymmenesosa) – 1/6 (kuudesosa) morfiinin tehosta.

#### Pediatriset potilaat

Kliinisissä tutkimuksissa on tutkittu enteraalisesti ja parenteraalisesti annetun tramadolin vaikutusta yli 2000:lla pediatrisella potilaalla, joiden ikä vaihteli vastasyntyneestä 17 ikävuoteen. Tutkimuksissa hoidettiin seuraavista syistä aiheutunutta kipua: leikkauksen jälkeinen kipu (lähinnä vatsakipu), kirurgisen hampaanpoiston aiheuttama kipu, murtumien, palovammojen ja traumausten aiheuttama kipu sekä muut kiputilat, joihin luultavasti tarvitaan kipulääkitystä ainakin 7 päivän ajan.

Kun tramadolia annettiin kerta-annoksina enintään 2 mg/kg tai useina annoksina enintään 8 mg/kg vuorokaudessa (enintään 400 mg vuorokaudessa), tramadolin todettiin olevan lumelääkettä tehokkaampaa ja tehokkaampaa tai yhtä tehokasta kuin parasetamoli, nalbufiini, petidiini tai pieniannoksinen morfiini. Tutkimukset osoittivat tramadolin tehon. Tramadolin turvallisuusprofiili oli samanlainen aikuisilla ja yli 1-vuotiailla pediatrisilla potilailla (ks. kohta 4.2).

### **5.2 Farmakokineetiikka**

#### Imeytyminen



Oraalisen kerta-annoksen jälkeen 90 % tramadolista imeytyy. Tramadolin keskimääräinen absoluuttinen hyötyosuus on noin 70 % johtuen vähäisestä ensikierron metaboliasta (korkeintaan 30 %) eikä samanaikainen ruokailu vaikuta hyötyosuuteen.

### Jakautuminen

Tradolan Retard 200 mg depottablettien ottamisen jälkeen paasto-olosuhteissa maksimaalinen pitoisuus plasmassa ( $C_{\max}$ ) keskiarvo oli 280 ng/ml ja  $t_{\max}$  keskiarvo 5,3 tuntia. Ruoka ei vaikuttanut hyötyosuuteen eikä muuttanut Tradolan Retard -tablettien depotominaisuutta.

Tramadolilla on suuri kudosaaffiniteetti ( $V_{d,\beta} = 203 \pm 40$  l). Proteiineihin sitoutuminen on rajoittunut 20 %:iin.

Tramadoli läpäisee sekä veri-aivoesteen että istukan. Tramadoli ja sen O-desmetyylimetaboliitti erittyvät äidinmaitoon vähäisessä määrin (0,1 % tramadolista ja 0,02 % O-desmetyylimetaboliitista).

### Biotransformaatio

Ihmisissä tramadoli metaboloituu pääasiassa N- ja O-demetylaation sekä O-demetylaatiotuotteiden ja glukuronihapon konjugaation avulla. Vain O-desmetyylitramadoli on farmakologisesti aktiivinen. Muiden metaboliittien välillä on huomattavia eroja määrän suhteen. Tähän mennessä virtsasta on löydetty yksitoista metaboliittia. Eläinkokeissa on todettu, että O-desmetyylitramadoli on 2-4 kertaa emoaanetta tehokkaampi.

CYP3A4- (esim. atsoli-sienilääkkeet, erytromysiini, ritonaviiri) ja/tai CYP2D6- (esim. fluoksetiini, paroksetiini, kinidiini) isoentsyymien inhibiitio tramadolin biotransformaatioissa voi vaikuttaa tramadolin tai sen aktiivisen metaboliitin pitoisuuksiin plasmassa. Sama koskee entsyymi-induktoreja (esim. rifampisiini, fenytoiini).

### Eliminaatio

Tramadoli ja sen metaboliitit erittyvät munuaisten kautta lähes täydellisesti. Kumulaatiivinen erittyminen munuaisten kautta muodostaa 90 % annetun annoksen kokonaisradioaktiivisuudesta.

Tramadolin terminaalinen eliminaation puoliintumisaika ( $t_{1/2\beta}$ ) on 6 tuntia riippumatta antoreitistä, mutta se voi olla pidentynyt yli 75-vuotiailla 1,4-kertaiseksi. O-desmetyylitramadolin puoliintumisaika on suunnilleen sama kuin tramadolin (7,9 t).

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Tramadolin farmakokinetiikka on lineaarinen terapeuttisilla annoksilla. Plasmapitoisuuden ja analgeettisen tehon välinen suhde on annosriippuvainen, mutta se vaihtelee huomattavasti yksittäisissä tapauksissa. Analgeettinen vaikutus saavutetaan yleensä kun pitoisuus plasmassa on 100 – 300 ng/ml.

### Maksan ja munuaisten vajaatoiminta

Maksan ja munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä puoliintumisaika saattaa olla hieman pidentynyt. Maksakirroosipotilailla on havaittu pidentyneitä eliminaation puoliintumisaikoja;  $13,3 \pm 4,9$  t (tramadoli) ja  $18,5 \pm 9,4$  t (O-desmetyylitramadoli), eräässä ääritapauksessa ajat olivat 22,3 t ja 36 t. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kreatiniinipuhdistuma  $< 5$  ml/min) puoliintumisaikat olivat  $11 \pm 3,2$  t tramadolilla ja  $16,9 \pm 3$  t O-desmetyylitramadolilla ja eräässä ääritapauksessa 19,5 t ja 43,2 t.

### Raskaus ja imetys

Tramadoli läpäisee sekä istukan että veri-aivoesteen. Tramadoli ja sen metaboliitti O-desmetyylitramadoli erittyvät maitoon hyvin vähäisessä määrin (0,1 %-0,02 % äidin annoksesta).

### Pediatriset potilaat

Tramadolin ja O-desmetyylitramadolin farmakokinetiikka yhden annoksen ja toistuvien annosten jälkeen oli 1-16 -vuotiailla yleisesti ottaen samankaltaista kuin aikuisilla, kun annos sovitettiin painon mukaan, mutta yksilölliset erot olivat suurempia 8-vuotiailla ja sitä nuoremmilla lapsilla.

Alle 1-vuotiailla lapsilla tramadolin ja O-desmetyylitramadolin farmakokinetiikkaa on tutkittu, mutta sitä ei ole täysin selvitetty. Tiedot tämän ikäryhmän tutkimuksista viittaavat siihen, että CYP2D6-välitteinen O-desmetyylitramadolin muodostuminen lisääntyy jatkuvasti vastasyntyneillä, ja aikuisten CYP2D6-aktiivisuuden taso oletettavasti saavutetaan noin 1 vuoden iässä. Lisäksi epäkypsät

glukuronidaatiomekanismit ja epäkypsä munuaisten toiminta voivat johtaa O-desmetyylitramadolin hitaaseen eliminaation ja kumulaatioon alle 1-vuotiailla lapsilla.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tutkimuksissa, joissa rotille ja koirille annettiin tramadolia toistuvasti suun kautta tai parenteraalisesti 6-26 viikon ajan ja koirille 12 kuukauden ajan, ei ilmennyt lääkkeeseen liittyviä hematologisia, kliiniskemiallisia tai histologisia vaikutuksia. Keskushermostoon kohdistuvia haittoja esiintyi vain suurten annosten jälkeen, jotka olivat huomattavasti suurempia kuin suositellut terapeuttiset annokset: levottomuutta, syljeneritystä, kouristuksia ja hidastunutta painon lisääntymistä. Rotat sietivät suun kautta otettuja 20 mg/kg ja koirat 10 mg/kg annoksia ja koirat rektaalisesti annettuja 20 mg/kg annoksia ilman haittavaikutuksia.

Rotilla tramadoliannokset vähintään 50 mg/kg/päivä aiheuttivat toksisia vaikutuksia emolla ja lisäsivät vastasyntyneiden kuolleisuutta. Jälkeläisille tramadoli aiheutti luutumishäiriöitä ja vaginan ja silmien avautumisen viivästymistä. Urosten tai naaraiden hedelmällisyys ei muuttunut.

Tramadoliannos 125 mg/kg ja sitä suuremmat annokset aiheuttivat toksisia vaikutuksia tiineissä kaneissa sekä luustopämuodostumia jälkeläisille.

Joissakin *in vitro* -testeissä todettiin mutageenisia vaikutuksia. *In vivo* - tutkimuksissa näitä vaikutuksia ei havaittu. Tämänhetkisen tiedon perusteella tramadoli voidaan luokitella ei-mutageeniseksi.

Tramadolihydrokloridin tuumorigeenista potentiaalia on tutkittu rotilla ja hiirillä. Rotilla tehdyssä tutkimuksessa ei nähty lääkeaineeseen liittyvää tuumorien lisääntymistä. Hiirillä tehdyssä tutkimuksessa maksasolujen adenomat lisääntyivät uroksilla (annoksesta riippuva, ei-merkittävä lisääntyminen annoksilla, jotka olivat yli 15 mg/kg) ja keuhkotuumoreiden lisääntyminen naarailla kaikissa annosryhmissä (merkittävä, mutta ei annoksesta riippuva muutos).

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Tradolan Retard 100 mg depottabletti

Tabletin sisus:

hypromelloosi 15000, mikrokiteinen selluloosa, povidoni (K = 22,5 – 27,0), vedetön kolloidinen piidioksidi, magnesiumstearaatti.

Kalvo:

makrogoli 6000, hypromelloosi 5, titaanidioksidi (E 171), talkki, polyakrylaattidispersio 30 %.

Tradolan Retard 150 mg depottabletti

Tabletin sisus:

hypromelloosi 15000, mikrokiteinen selluloosa, povidoni (K = 22,5 – 27,0), vedetön kolloidinen piidioksidi, magnesiumstearaatti.

Kalvo:

makrogoli 6000, hypromelloosi 5, väriaine tartratsiini (E 102), titaanidioksidi (E 171), talkki, polyakrylaattidispersio 30 %.

Tradolan Retard 200 mg depottabletti

Tabletin sisus:

hypromelloosi 15000, mikrokiteinen selluloosa, povidoni (K = 22,5 – 27,0), vedetön kolloidinen piidioksidi, magnesiumstearaatti.

Kalvo:

makrogoli 6000, hypromelloosi 5, väriaine tartratsiini (E 102), talkki, polyakrylaattidispersio 30 %.

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

60 kuukautta.

## **6.4 Säilytys**

Pidä pakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Pakkaustyyppi: Läpipainopakkaus (PVC (sinertävä, kirkas, läpinäkyvä tai valkoinen läpinäkymätön) ja alumiinifolio).

Tablettipurkki polypropeenä ja polyetyleneenikorkki.

Pakkauskoko: Läpipainopakkaukset, joissa 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100 ja 100 x 1 (kerta-annos) tablettia;

500 tablettia purkissa (annosjakelu- ja sairaalapakkaus).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

G.L. Pharma GmbH  
Schlossplatz 1  
A-8502 Lannach, Itävalta

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

100 mg: 16503

150 mg: 16504

200 mg: 16505

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

08.10.2001

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

8.12.2021

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tradolan Retard 100 mg, 150 mg och 200 mg depottabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Tradolan Retard 100 mg depottabletter

Varje tablett innehåller 100 mg tramadolhydroklorid

Tradolan Retard 150 mg depottabletter

Varje tablett innehåller 150 mg tramadolhydroklorid

Hjälpämne med känd effekt: tartrazinlack (E102) 0,264 mg

Tradolan Retard 200 mg depottabletter

Varje tablett innehåller 200 mg tramadolhydroklorid

Hjälpämne med känd effekt: tartrazinlack (E102) 1,407 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett

Tradolan Retard 100 mg depottabletter

Vita filmdragerade tabletter, runda, bikonvexa utan skåra

Tradolan Retard 150 mg depottabletter

Ljusbula filmdragerade tabletter, avlånga med skåra

Tabletten kan delas i två lika stora doser

Tradolan Retard 200 mg depottabletter

Gula filmdragerade tabletter, avlånga med skåra

Tabletten kan delas i två lika stora doser

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av måttlig till svår smärta.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

Dosen ska anpassas beroende på smärtintensitet och individuell känslighet. Generellt ska den lägsta effektiva dosen av analgetika användas. En total daglig dos på 400 mg tramadolhydroklorid bör inte överskridas förutom under speciella kliniska omständigheter.

Titring till högre doser bör ske långsamt för att minimera övergående biverkningar.

Korrekt dos är den dos som är tillräcklig för att kontrollera smärtan, med inga eller acceptabla biverkningar, under 12 timmar.

Såvida inte annat föreskrivs ska Tradolan Retard administreras på följande sätt:

#### *Vuxna och ungdomar över 12 år*

Vanlig startdos är 100 mg tramadolhydroklorid två gånger dagligen, morgon och kväll. Om smärtlindringen är otillräcklig kan dosen titreras uppåt till 150 eller 200 mg tramadolhydroklorid två gånger dagligen.

Tradolan Retard bör aldrig användas under längre tid än vad som är absolut nödvändigt för smärtkontroll. Om det mot bakgrund av sjukdomens art och svårighetsgrad är nödvändigt med långtidsbehandling bör behovet av fortsatt behandling med tramadol noggrant utvärderas regelbundet med korta intervall (eventuellt med behandlingsuppehåll).

#### *Pediatrisk population*

Tradolan Retard är inte lämpligt för barn under 12 år.

#### *Äldre patienter*

Dosjustering för patienter med normal lever- och njurfunktion som är under 75 år är vanligtvis inte nödvändig. Eliminationen för tramadol kan bli förlängd hos patienter över 75 år. I dessa fall bör dosintervallet förlängas individuellt.

#### *Patienter med njurinsufficiens/dialysbehandling och leverinsufficiens*

Hos patienter med njur- och/eller leverinsufficiens är eliminationen av tramadol fördröjd. I dessa fall kan dosintervallet behöva förlängas beroende på patientens behov. Tradolan Retard rekommenderas inte till patienter med gravt nedsatt njurfunktion och/eller leverinsufficiens.

#### Administreringssätt

Oral användning.

Tradolan Retard bör tas med 12 timmars intervall och ska sväljas med mycket vätska och får inte tuggas. Tradolan Retard kan ges oberoende av mat.

### **4.3 Kontraindikationer**

Tradolan Retard är kontraindicerat:

- vid överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- i samband med akut förgiftning med alkohol, hypnotika, analgetika, opioider eller psykofarmaka.
- till patienter som får MAO-hämmare eller som tagit sådana under de senaste 14 dagarna (se avsnitt 4.5).
- till patienter med epilepsi som ej är väl kontrollerad med behandling.
- för användning vid narkotikaavvänjning.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Tradolan Retard bör användas med särskild försiktighet hos opioidberoende patienter, liksom av patienter med skallskador, i chocktillstånd, med nedsatt medvetandegrad utan känd orsak, med skador på andningscentrum eller andningsfunktionen samt med förhöjt intrakraniellt tryck.

Tramadol ska användas med försiktighet på patienter som är känsliga för opiater.

Försiktighet bör iaktas vid behandling av patienter med störningar i andningscentrum och andningsfunktion samt vid samtidig administrering av CNS-depressiva läkemedel (se avsnitt 4.5), eller om den rekommenderade dosen kraftigt överskrids (se avsnitt 4.9), då risken för andningsdepression inte kan uteslutas i dessa situationer.

#### *Sömnrelaterade andningsstörningar*

Opioider kan orsaka sömnrelaterade andningsstörningar, inklusive central sömnapné (CSA) och sömnrelaterad hypoxemi. Den ökade risken för CSA vid opioidanvändning är dosberoende. Överväg att minska den totala opioiddosen för patienter som uppvisar CSA.

Konvulsioner har rapporterats hos patienter som behandlats med tramadol i rekommenderade doser. Risken kan öka om tramadoldoserna överskrider den rekommenderade övre gränsen för daglig dos (400 mg). Dessutom kan tramadol öka risken för kramper hos patienter, som tar andra läkemedel avsedda att sänka kramptröskeln (se avsnitt 4.5). Patienter med epilepsi eller med krampbägenhet ska endast i tvingande fall behandlas med tramadol.

Tolerans, psykiskt och fysiskt beroende kan utvecklas särskilt efter långvarig användning. På patienter med tendenser till drogmissbruk eller beroende ska Tradolan Retard enbart administreras under kortare perioder och noggrann medicinsk övervakning.

När en patient inte längre behöver behandling med tramadol kan det vara tillrådligt att gradvis trappa ner dosen för att förhindra abstinenssymtom.

Tradolan Retard depottabletter är inte lämpliga som ersättningsmedel vid opioidberoende. Trots att tramadol är en opioidagonist kan inte abstinenssymtom av morfin undertryckas.

#### *Varning för färgämnen:*

Tradolan Retard depottabletter 150 mg och 200 mg innehåller färgämnet tartrazin som kan orsaka allergiska reaktioner.

#### Övrig försiktighet:

##### *Nedsatt lever- eller njurfunktion*

Försiktighet ska iaktas hos patienter med lever- eller njurinsufficiens (se även avsnitt 4.2).

##### *CYP2D6-metabolism*

Tramadol metaboliseras av leverenzymet CYP2D6. Om en patient har brist på eller helt saknar detta enzym kommer kanske inte en tillräcklig smärtstillande effekt att uppnås. Enligt uppskattningar kan upp till 7 procent av den kaukasiska populationen ha denna brist. Om en patient däremot är en ultrasnabb metaboliserare finns det en ökad risk för biverkningar p.g.a. opioidtoxicitet även vid normalt förskrivna doser.

Allmänna symtom på opioidtoxicitet inkluderar förvirring, somnolens, ytlig andning, små pupiller, illamående, kräkningar, förstoppning och aptitlöshet. I svåra fall kan detta inkludera symtom på cirkulations- och andningsdepression, som kan vara livshotande och i mycket sällsynta fall dödliga. Uppskattningar av prevalens av ultrasnabba metaboliserare i olika populationer sammanfattas nedan:

Population	Prevalens (%)
afrikaner/etiopier	29 %
afroamerikaner	3,4 % till 6,5 %
asiater	1,2 % till 2 %
kaukasier	3,6 % till 6,5 %
greker	6,0 %
ungrare	1,9 %
nordeuropéer	1 % till 2 %

##### *Binjurebarksvikt*

Opioidanalgetika kan ibland orsaka reversibel binjurebarksvikt som kräver övervakning och substitutionsbehandling med glukokortikoid. Symtom på akut eller kronisk binjurebarksvikt kan inkludera t.ex. kraftig buksmärta, illamående och kräkningar, lågt blodtryck, extrem trötthet, nedsatt aptit och viktnedgång.

##### *Postoperativ användning hos barn*

I publicerad litteratur har det förekommit rapporter om att tramadol, som givits postoperativt till barn efter tonsillektomi och/eller adenoidektomi för obstruktiv sömnapné, ledde till sällsynta men livshotande biverkningar. Yttersta försiktighet ska iakttas när tramadol administreras till barn för postoperativ smärtlindring och ska åtföljas av noggrann övervakning avseende symtom på opioidtoxicitet inklusive andningsdepression.

#### *Barn med nedsatt andningsfunktion*

Tramadol rekommenderas inte till barn som kan ha nedsatt andningsfunktion p.g.a. t.ex. neuromuskulära sjukdomar, svåra hjärt- eller andningstillstånd, infektioner i övre luftvägarna eller lungorna, multipelt trauma eller omfattande kirurgiska ingrepp. Dessa faktorer kan förvärra symtomen på opioidtoxicitet.

#### *Risk för samtidig användning av lugnande läkemedel, såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel:*

Samtidig användning av Tradolan Retard och lugnande medel som bensodiazepiner eller liknande läkemedel kan resultera i sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker bör samtidig förskrivning av dessa lugnande medel enbart vara till patienter som inte har andra behandlingsalternativ. Om det beslutas att förskriva Tradolan Retard samtidigt med lugnande läkemedel, ska den lägsta effektiva dosen användas och behandlingen ska vara så kort som möjligt. Patienterna ska följas noggrant för tecken och symtom på andningsdepression och sedering. I detta avseende rekommenderas det starkt att informera patienter och deras vårdgivare om dessa symtom (se avsnitt 4.5).

#### *Serotonergt syndrom*

Serotonergt syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd, har rapporterats hos patienter som får tramadol i kombination med andra serotonerga medel eller tramadol ensamt (se avsnitt 4.5, 4.8 och 4.9).

Om samtidig behandling med andra serotonerga medel är kliniskt motiverad, rekommenderas noggrann observation av patienten, särskilt under behandlingsinsättning och vid dosökningar. Symtom på serotonergt syndrom kan vara förändrad psykisk status, autonom instabilitet, neuromuskulära avvikelser och/eller gastrointestinala symtom.

Om serotonergt syndrom misstänks ska dosminskning eller utsättning av behandlingen övervägas, beroende på symtomens svårighetsgrad. Utsättandet av de serotonerga läkemedlen resulterar vanligen i en snabb förbättring.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Tramadol ska inte kombineras med MAO-hämmare (se avsnitt 4.3). Vid premedicinering med MAO-hämmare inom de närmaste 14 dagarna före användning av opioiden petidin, har livshotande interaktioner observerats i det centrala nervsystemet samt i andningsfunktionen och den kardiovaskulära funktionen. Samma interaktioner med MAO-hämmare kan inte uteslutas vid behandling med Tradolan Retard.

Samtidig administrering av Tradolan Retard och andra centraldämpande läkemedel, inklusive alkohol, kan potentiella effekterna på centrala nervsystemet (CNS) (se avsnitt 4.8).

Sedativa läkemedel som bensodiazepiner eller liknande läkemedel:

Samtidig användning av opioider och lugnande medel som bensodiazepiner eller liknande läkemedel ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av additiv CNS-depressiv effekt. Dosen och varaktigheten av samtidig användning bör begränsas (se avsnitt 4.4).

Resultaten från farmakokinetiska studier har hittills visat, att samtidig eller tidigare administrering av cimetidin (enzymhämmare) sannolikt inte ger upphov till kliniskt relevanta interaktioner. Samtidig eller tidigare administrering av karbamazepin (enzyminducerare) kan reducera den smärtlindrande effekten och korta ned durationstiden.

Tramadol kan inducera kramper och öka potentialen för att selektiva serotonin-återupptagshämmare (SSRI), serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI), tricykliska antidepressiva läkemedel, antipsykotiska läkemedel och andra krampröskelsänkande läkemedel (t.ex. bupropion, mirtazapin, tetrahydrocannabinol) orsakar kramper.

Samtidig terapeutisk användning av tramadol och serotonerga läkemedel, såsom selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI), MAO-hämmare (se avsnitt 4.3), tricykliska antidepressiva och mirtazapin kan leda till serotonin syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Försiktighet bör iakttagas vid samtidig behandling med tramadol och kumarinderivat (t.ex. warfarin) pga rapporter om förhöjt INR med större blödning och ekkymos hos vissa patienter.

Andra aktiva substanser som hämmar CYP3A4 t.ex. ketokonazol och erytromycin skulle kunna hämma metabolismen av tramadol (N-demetylering), liksom förmodligen också metabolismen av den aktiva O-demetylerade metaboliten. Den kliniska betydelsen av denna interaktion har inte utretts (se avsnitt 4.8).

Tramadolhydroklorids opioid aktivitet är beroende av aktivering av CYP2D6 metabolism. CYP2D6-hämmande läkemedel kan minska effekten av tramadolhydroklorid. I ett begränsat antal pre-och postoperativa studier har administrering av den antiemetiska 5-HT<sub>3</sub> antagonisten ondansetron ökat behovet av tramadol hos patienter med postoperativ smärta.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet

Djurstudier med mycket höga doser tramadol visade påverkan på organutveckling, benbildning och neonatal mortalitet. Teratogena effekter observerades inte. Tramadol passerar över placenta. Data gällande säkerhet vid användning av tramadol under graviditet hos människa är otillräckliga. Tradolan Retard ska därför inte användas av gravida kvinnor.

Tramadol som administreras före eller under födseln påverkar inte livmoderns sammandragningsförmåga. Tramadol kan ge upphov till förändringar i andningsfrekvensen hos nyfödda men dessa är vanligen inte kliniskt relevanta. Kronisk användning under graviditet kan leda till abstinenssymtom hos det nyfödda barnet.

##### Amning

Cirka 0,1 procent av moderns dos av tramadol utsöndras i bröstmjölk. Under den omedelbara postpartumperioden, för dagliga orala doser till modern på upp till 400 mg, motsvarar detta en genomsnittlig mängd tramadol på 3 procent av moderns viktjusterade dosering som intas av ammade spädbarn. Av denna anledning bör tramadol inte användas under amningstiden, eller som alternativ bör amningen avbrytas under behandling med tramadol. Det är i allmänhet inte nödvändigt att avbryta amningen efter en enstaka dos av tramadol.

##### Fertilitet

Uppföljning efter marknadsföring tyder inte på att tramadol har någon effekt på fertiliteten. Djurstudier visade ingen påverkan av tramadol på fertilitet.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Tramadol har påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Även vid normal dosering kan Tradolan Retard ge upphov till sömnhet och yrsel, och därmed försämra reaktionsförmågan vid framförande av fordon, eller användande av maskiner. Detta gäller i synnerhet i kombination med andra psykotropa droger, särskilt alkohol. Patienter som blir behandlade med Tradolan Retard ska varnas för att köra bil och använda maskiner.



## 4.8 Biverkningar

De vanligaste rapporterade biverkningarna är illamående och yrsel, som förekommer hos mer än 10 % av patienterna.

Frekvens anges enligt följande definition:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )

Vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ )

Mindre vanliga ( $\geq 1/1000$  till  $< 1/100$ )

Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1000$ )

Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ )

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

### Immunsystemet

Sällsynta: Allergiska reaktioner (t ex dyspné, bronkospasm, väsljud, angioödem) och anafylaxi

### Metabolism och nutrition

Sällsynta: Aptitförändringar

Ingen känd frekvens: Hypoglykemi

### Psykiska störningar

Sällsynta: Hallucinationer, konfusion, sömnstörningar, delirium, oro och mardrömmar.

Psykiska biverkningar kan förekomma efter administrering av tramadol som varierar individuellt i intensitet och art beroende på personlighet och behandlingstid. Här kan nämnas förändringar av sinnestämning (vanligen euforiskt humör, ibland dysfori), aktivitetsförändringar (vanligen dämpning, ibland ökning) och förändringar av kognitiv och sensorisk kapacitet (t ex förmåga att fatta beslut, uppfattningsförmåga). Tramadol kan ge upphov till beroende.

Symtom på abstinensbesvär, liknande de som förekommer i samband med opiatavvänjning, kan visa sig på följande sätt: upphetsning, ängslan, nervositet, sömnlöshet, hyperkinesi, darrningar och gastrointestinala rubbningar. Andra symtom som mycket sällan har observerats i samband med avbrytande av tramadolbehandling inkluderar: panikattacker, svår ångest, hallucinationer, parestesier, tinnitus samt ovanliga CNS-symtom (t ex konfusion, vanföreställning, depersonalisering, derealisation, paranoia).

### Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: Yrsel

Vanliga: Huvudvärk, somnolens

Sällsynta: Talsvårigheter, parestesi, tremor, kramper, ofrivilliga muskelkontraktioner, onormal koordinering, synkope

Ingen känd frekvens: Serotonergt syndrom

Krampanfall inträffade främst efter administrering av höga doser tramadolhydroklorid eller efter samtidig behandling med läkemedel som kan sänka kramptröskeln (se avsnitt 4.4 och 4.5).

### Ögon

Sällsynta: Mios, mydriasis, dimsyn

### Hjärtat

Mindre vanliga: Kardiovaskulära effekter (hjärtklappning, takykardi). Dessa effekter uppträder särskilt i samband med intravenös administrering och hos patienter som är fysiskt belastade.

Sällsynta: Bradykardi

### Blodkärl

Mindre vanliga: Kardiovaskulära effekter (postural hypotension eller kardiovaskulär kollaps). Dessa biverkningar kan inträffa speciellt vid intravenös administrering och hos patienter som är fysiskt stressade.

#### Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Sällsynta: andningsdepression, dyspné. Om rekommenderade doser väsentligen överskrids och andra centraldämpande medel administreras samtidigt (se avsnitt 4.5), finns risk för andningsdepression.  
Ingen känd frekvens: Hicka

Förräddad astma har rapporterats, men ett orsakssamband har inte fastställts.

#### Magtarmkanalen

Mycket vanliga: Illamående

Vanliga: Kräkningar, förstoppning, muntorrhet

Mindre vanliga: Kvälningar, gastrointestinal irritation (t.ex. tryckkänsla i magen, uppsvälldhet), diarré

#### Lever och gallvägar

Enstaka fall av leverenzymstegring i blod har rapporterats i samband med behandling med tramadol.

#### Hud och subkutan vävnad

Vanliga: Hyperhidros

Mindre vanliga: Hudreaktioner (t ex klåda, hudutslag, urtikaria)

#### Muskuloskeletala systemet och bindväv

Sällsynta: motorisk svaghet

#### Njurar och urinvägar

Sällsynta: Blåstömningsrubbingar (dysuri och urinretention)

#### Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: Trötthet

#### Undersökningar

Sällsynta: Högt blodtryck

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan):

Webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

#### *Symtom*

I princip kan vid tramadolförgiftning liknande symtom som för andra centralverkande analgetiska medel (opioider) förväntas. Bland dessa i synnerhet mios, kräkningar kardiovaskulär kollaps, medvetanderubbingar/koma, konvulsioner och andningsbesvär/andningsstillestånd. Serotonergt syndrom har också rapporterats.

#### *Behandling av överdosering*

Allmänna akuta åtgärder är lämpliga. Håll luftvägarna fria (aspiration!), upprätthåll andningen och cirkulationen beroende på symtomen. Antidot mot andningsdepression är naloxon. I djurstudier hade naloxon ingen effekt på konvulsioner. I sådana fall ska diazepam ges intravenöst.

Vid förgiftning med perorala formuleringar rekommenderas dekontaminering med aktivt kol eller magsköljning inom 2 timmar efter intag av tramadol. Tömning av mag-tarmkanalen vid en senare tidpunkt kan vara till nytta vid förgiftning med ovanligt stora kvantiteter eller med depotformuleringar.

Tramadol elimineras i minimal omfattning ur serum genom hemodialys eller hemofiltrering. Således räcker det inte med enbart hemodialys eller hemofiltrering för avgiftning vid behandling av akut förgiftning med Tradolan Retard.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga opioider.

ATC-kod: N02AX02

#### Verkningsmekanism

Tramadol är ett centralt verkande opioidanalgetikum. Det är en icke-selektiv ren agonist till my-, delta- och kappa-opioidreceptorer, med högre affinitet för my-receptorn. Andra mekanismer som kan bidra till den analgetiska effekten är hämning av neuronalt återupptag av noradrenalin och ökning av serotoninfrisättning.

#### Farmakodynamisk effekt

Tramadol har hostdämpande effekt. I motsats till morfin har smärtlindrande doser av tramadol, inom ett brett dosintervall, ingen andningshämmande effekt. Gastrointestinala peristaltiken påverkas också i mindre grad. Effekterna på det kardiovaskulära systemet är vanligtvis ringa. Tramadols potens uppges vara 1/10 (en tiondel) till 1/6 (en sjättedel) av morfins.

#### Pediatrik population

Effekter av enteral och parenteral administrering av tramadol har undersökts i kliniska studier på mer än 2000 pediatrika patienter, från nyfödda till 17 års ålder. Indikationerna för smärtbehandling i dessa studier inkluderade smärta efter kirurgi (huvudsakligen bukkirurgi), efter kirurgisk tandextraktion, smärta p.g.a frakturer, brännskador eller trauma samt andra smärtsamma tillstånd som normalt kräver smärtbehandling i minst 7 dagar.

Vid enkeldos upp till 2 mg/kg eller upprepad dosering upp till 8 mg/kg per dygn (till maximalt 400 mg per dygn) var effekten av tramadol bättre jämfört med placebo, och bättre eller jämförbar med paracetamol, nalbufin, petidin eller lågdos morfin. De genomförda studierna konfirmerar effekten av tramadol. Säkerhetsprofilen för tramadol var likvärdig hos vuxna och pediatrika patienter över 1 år (se avsnitt 4.2).

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

#### Absorption

Tramadol absorberas till ca 90 % efter peroral administrering. Den genomsnittliga absoluta biotillgängligheten är ca 70 % till följd av en låg första-passage aktivitet (maximalt 30 %), och är oberoende av samtidigt födointag.

#### Distribution

Efter administrering av Tradolan Retard depottabletter 200 mg, i fastande tillstånd, uppnåddes en genomsnittlig maximal plasmakoncentration ( $C_{max}$ ) på 280 ng/ml och genomsnittligt  $t_{max}$  på 5,3 timmar. Biotillgängligheten och frisättningsegenskaperna hos depottabletten bibehölls vid samtidigt födointag. Tramadol har hög vävnadsaffinitet ( $V_{d,b}=203 \pm 40$  l) och en plasmaproteinbindning på 20%. Tramadol passerar både över blod-hjärn-barriären och över placenta. Mycket små mängder av tramadol och dess metabolit, O-desmetyltramadol, utsöndras i bröstmjölk (0,1 % resp 0,02 % av den givna dosen).

#### Metabolism

I människa metaboliseras tramadol huvudsakligen genom N- och O-demetylering samt konjugering av O-demetyleringsprodukterna med glukuronsyra. Endast O-desmetyltramadol är farmakologiskt aktiv. Det är stora interindividuelle skillnader i bildad mängd av övriga metaboliter. Hittills har elva

metaboliter påträffats i urinen. Djurförsök har visat att O-desmetyltramadol är 2-4 gånger mer potent än moderssubstanten.

Hämning av den ena eller båda typerna av isoenzymerna CYP3A4 (t ex antimykotika med azol, erytromycin, ritonavir) och/eller CYP2D6 (t ex fluoxetin, paroxetin, kinidin) inblandade i metabolismen av tramadol kan påverka plasmakoncentrationen av tramadol eller dess aktiva metabolit. Detsamma gäller för enzyminducerare (t ex rifampicin, fenytoin).

#### Eliminering

Tramadol och dess metaboliter utsöndras praktiskt taget fullständigt via njurarna. Den kumulativa utsöndringen via urinen utgör 90 % av den totala radioaktiviteten av administrerad dos. Den terminala eliminations-halveringstiden ( $t_{1/2\beta}$ ) för tramadol är 6 timmar oavsett administreringsväg men hos patienter som är äldre än 75 år kan den förlängas med en faktor 1,4. Halveringstiden för O-desmetyltramadol är ungefär densamma som för tramadol (7,9 timmar).

#### Linjäritet

Tramadol har en linjär farmakokinetik inom det terapeutiska doseringsområdet. Förhållandet mellan serumkoncentrationer och den smärtlindrande effekten är dosberoende men varierar avsevärt i enstaka fall. Serumkoncentrationer på 100-300 ng/ml är vanligen effektiva.

#### Lever- och njurinsufficiens

Vid nedsatt lever- och njurfunktion kan halveringstiden förlängas något. Hos patienter med levercirros har halveringstider om  $13,3 \pm 4,9$  timmar (tramadol) och  $18,5 \pm 9,4$  timmar (O-desmetyltramadol), i ett extremfall 22,3 resp 36 timmar, observerats. Hos patienter med nedsatt njurfunktion (kreatinin-clearance  $<5$  ml/min) var värdena  $11 \pm 3,2$  timmar och  $16,9 \pm 3$  timmar, i ett extremfall 19,5 resp 43,2 timmar.

#### Graviditet och amning

Tramadol passerar både över blod-hjärn-barriären och över placentan. Mycket små mängder av tramadol och dess metabolit, O-desmetyltramadol, utsöndras i bröstmjölken (0,1 % resp 0,02 % av den givna dosen).

#### Pediatrik population

Farmakokinetiken för tramadol och O-desmetyltramadol efter engångsdos och multipeldos oral administrering till personer i åldrarna 1 år till 16 år visade sig likna farmakokinetiken hos vuxna när justerad för dos och kroppsvikt, men hos barn i åldern 8 år och över var inter-individuella variationen högre.

Hos barn under 1 år har farmakokinetiken för tramadol och O-desmetyltramadol undersökts men har inte blivit fullständigt karakteriserad. Information från studier som inkluderar denna åldersgrupp indikerar att bildningshastigheten för O-desmetyltramadol via CYP2D6 ökar kontinuerligt hos nyfödda och vuxna nivåer av CYP2D6 antas uppnås vid ungefär 1 års ålder. Dessutom kan omogna glukuronidationssystem och omogna njurfunktioner resultera i långsam eliminering och ackumulering av O-desmetyltramadol hos barn under 1 år.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Efter upprepad peroral och parenteral administrering av tramadol under 6-26 veckor på råttor och hundar och peroral administrering under 12 månader på hundar visade hematologiska, klinisk-kemiska och histologiska undersökningar inga tecken på några substans-relaterade förändringar. CNS-manifestationer uppstod bara efter höga doser avsevärt över de terapeutiska: rastlöshet, ökad salivation, kramper och minskad viktökning. Råttor och hundar tolererade perorala doser om 20 resp 10 mg/kg kroppsvikt och hundar rektala doser om 20 mg/kg kroppsvikt utan några reaktioner.

Hos råttor orsakade doser från 50 mg/kg per dag toxiska effekter hos modern och ökade neonatal mortalitet. Hos avkomman sågs försenad benbildning och försenad öppning av vagina och ögon.

Fertiliteten hos hanar och honor påverkades inte. Hos kanin visades toxiska effekter hos modern från 125 mg/kg per dag samt skelettmissbildningar hos avkomman.

Vissa *in vitro*-testsystem visade på mutagena effekter. *In vivo*-studier visade inte några sådana effekter. Enligt hittills insamlade kunskaper kan tramadol klassificeras som icke-mutagent.

Studier av den tumörframkallade potentialen hos tramadolhydroklorid har utförts på råttor och möss. Råttstudien visade inga tecken på någon substansrelaterad ökning av tumörförekomsten. I studien med möss fanns en ökad förekomst av levercellsadenom hos handjur (en dosberoende, icke-signifikant ökning från 15 mg/kg och uppåt) och en ökning av lungtumörer hos honor i alla doseringsgrupper (signifikant men inte dosberoende).

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tradolan Retard 100 mg depottabletter

*Tablettkärna:*

Hypromellos 15000

Mikrokristallin cellulosa

Povidon (K=22,5-27,0)

Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Magnesiumstearat

*Filmdragéhölje:*

Makrogol 6000

Hypromellos 5

Titandioxid (E171)

Talk

Polyakrylatdispersion 30 %

Tradolan Retard 150 mg depottabletter

*Tablettkärna:*

Hypromellos 15000

Mikrokristallin cellulosa

Povidon (K=22,5-27,0)

Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Magnesiumstearat

*Filmdragéhölje:*

Makrogol 6000

Hypromellos 5

Tartrazinlack (färgämne E102)

Titandioxid (E171)

Talk

Polyakrylatdispersion 30 %

Tradolan Retard 200 mg depottabletter

*Tablettkärna:*

Hypromellos 15000

Mikrokristallin cellulosa

Povidon (K=22,5-27,0)

Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Magnesiumstearat

*Filmdragéhölje:*

Makrogol 6000  
Hypromellos 5  
Tartrazinlack (färgämne E102)  
Talk  
Polyakrylatdispersion 30 %

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

5 år.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvara förpackningen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Förpackningstyp: Blister (PVC (blåaktig, glasklar, genomskinlig eller vit, ogenomskinlig) och aluminiumfolie).

Plastburk av polypropen med lock av lågdensitetspolyeten.

Förpackningsstorlekar: Blister med 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100 och 100 x 1 (endos) tabletter, 500 tabletter i burk (avsedd för dosdispensering och sjukhusbruk).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

G.L. Pharma GmbH  
Schlossplatz 1  
A-8502 Lannach  
Österrike

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

100 mg: 16503  
150 mg: 16504  
200 mg: 16505

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

08.10.2001

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

8.12.2021